

**AMIDE COMPOUND**

Publication number: JP2004002414

Publication date: 2004-01-08

Inventor: YAMADA AKIRA; AOKI SATOSHI

Applicant: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO

Classification:

- International:

*C07D295/20; A61K31/16; A61K31/18; A61K31/4409;  
 A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/4545;  
 A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496; A61P7/12;  
 A61P13/00; A61P21/04; A61P25/14; A61P25/16;  
 A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28;  
 A61P25/34; A61P25/36; A61P43/00; C07D211/58;  
 C07D211/96; C07D213/75; C07D213/81; C07D241/04;  
 C07D295/26; C07D401/12; A61K31/16; A61K31/18;  
 A61K31/4409; A61K31/445; A61K31/4468;  
 A61K31/4523; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496;  
 A61P7/00; A61P13/00; A61P21/00; A61P25/00;  
 A61P43/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D241/00;  
 C07D295/00; C07D401/00; (IPC1-7): C07D211/58;  
 A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/455; A61K31/495;  
 A61K31/496; A61P7/12; A61P13/00; A61P21/04;  
 A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22;  
 A61P25/24; A61P25/28; A61P25/34; A61P43/00;  
 C07D211/96; C07D213/75; C07D295/20; C07D401/12*

- European:

*C07D211/58; C07D213/75D3; C07D295/20D10;  
 C07D295/22C2; C07D401/12*

Application number: JP20030132491 20030512

Priority number(s): AU1999PP08180 19990114

Also published as:



WO0042011 (A1)  
 EP1140836 (A1)  
 US6710043 (B1)  
 ZA200104713 (A)  
 EP1140836 (A0)

more &gt;&gt;

Report a data error here

**Abstract of JP2004002414**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a new amide compound having a reinforcing activity such as a cholinergic activity, etc., and its medicinally permissible salts, a method for producing them and a medicinal composition containing them.

**SOLUTION:** This new amide compound is expressed by formula 1 (wherein, R<SP>1</SP> is an acyl; R<SP>2</SP> is a lower alkyl or the like; A is a single bond, a group expressed by formula 2 or SO<SB>2</SB>; E is a lower alkylene or the like; X is CH or N; Q is CH<SB>2</SB> or the like; R<SP>3</SP>, R<SP>4</SP> form a lower alkylene or the like by bonding each other) and includes its medicinally permissible salts. The new method for producing them and the medicinal composition containing them are also provided.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2414

(P2004-2414A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 211/58

C O 7 D 211/58

4 C O 5 4

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/445

4 C O 5 5

A 6 1 K 31/446B

A 6 1 K 31/446B

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/455

4 C O 6 6

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/495

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-132491 (P2003-132491)

(71) 出願人 000005245

(22) 出願日 平成15年5月12日 (2003.5.12)

藤沢薬品工業株式会社

(62) 分割の表示 特願2000-593579 (P2000-593579)

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

の分割

(74) 代理人 100109542

原出願日 平成12年1月6日 (2000.1.6)

弁理士 田伏 英治

(31) 優先権主張番号 PP 8180

(72) 発明者 山田 明

(32) 優先日 平成11年1月14日 (1999.1.14)

大阪府藤井寺市沢田4-8-30

(33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(72) 発明者 青木 敬

神奈川県横浜市磯子区磯子2-38-3

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC03 CC04 CC08 DD01

EE01 FF28

4C055 AA01 BA01 CA01 DA53 DB17

FA32

4C063 AA01 BB09 CC12 DD10 EE01

最終頁に続く

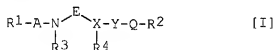
(54) 【発明の名称】 アミド化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 コリン作用活性などの強化作用を有する新規アミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩、それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 式【I】

【化1】



【式中、R<sup>1</sup> はアシル基、  
R<sup>2</sup> は低級アルキル基など、  
A は単結合、

【化2】



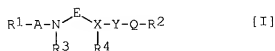
または-SO<sub>2</sub>-, E は低級アルキレン基など、X はCHまたはN、Y は単結合など、Q 20

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】

〔式中、 $\text{R}^1$ はアシル基、

$\text{R}^2$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルケニルアミノ基、低級アルキニル基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキニルアミノ基、シクロ（低級）アルキル基、シクロ（低級）アルキルオキシ基、シクロ（低級）アルキルアミノ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、複素環基、または複素環基で置換されたアミノ基、その各々は適当な置換基で置換されていてもよい；またはアシル基、

Aは単結合、

【化2】

または  $-\text{SO}_2-$ 、

Eは、適当な置換基で任意に置換された低級アルキレン基、

XはCHまたはN、

Yは単結合、低級アルキレン基または

【化3】



〔式中、 $\text{R}^5$ は水素、低級アルキル基、置換された低級アルキル基、窒素保護基、アリール基、アシル基または複素環基を意味する。〕、

Qは  $-\text{CH}_2-$ 、

【化4】

 $-\text{SO}_2-$ または  $-\text{N}=\text{CH}-$ 、および

$\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、それぞれ水素または低級アルキル基、または結合して環状炭化水素または複素環で任意に置換された低級アルキレン基を形成、

但し、XがNである場合、

1) Yは単結合でかつ、

Qは  $-\text{CH}_2-$ 、

【化5】



または  $-\text{SO}_2-$  であるか、もしくは

2) Yは低級アルキレン基、  
をそれぞれ意味する。]

を表される化合物および医薬として許容されるその塩。

【請求項2】

R<sup>2</sup> がアリール基、アリールオキシ基またはアリールアミノ基、その各々のアリールはハロゲンで置換されていてもよい；ビリジル基；またはビリジリアミノ基、

Aが単結合、

Eがエチレン基、

XがCHまたはN、

Yが単結合、低級アルキレン基または

【化6】



(式中、R<sup>5</sup> は水素、低級アルキル基または窒素保護基を意味する。)、

Qが  $-\text{CH}_2-$ 、

【化7】



または  $-\text{SO}_2-$ 、

R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は結合してエチレンを形成、

である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>1</sup> が低級アルカノイル基、エステル化されたカルボキシ基、置換されたまたは置換されないアロイル基、低級アルキルスルホニル基、置換されたまたは置換されないアリールスルホニル基またはシクロ（低級）アルキルカルボニル基、

R<sup>2</sup> がアリール基またはアリールアミノ基、その各々のアリールはハロゲンで置換されていてもよい、

である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup> が低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、ハロ（低級）アルコキシで置換されたアロイル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲンで置換されたアリールスルホニル基またはシクロ（低級）アルキルカルボニル基、

XがCH、

Yが単結合または

10

20

30

40

【化 8】



Qが

【化 9】



10

または  $-\text{SO}_2-$ 、

である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$\text{R}^1$  が低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、ハロ（低級）アルコキシで置換されたアロイル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲンで置換されたアリールスルホニル基またはシクロ（低級）アルキルカルボニル基、

XがN、

Yが単結合または低級アルキレン基、

20

Qが

【化 10】

または  $-\text{SO}_2-$ 、

である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

Yが

30

【化 11】



Qが

【化 12】



40

である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

Yが単結合、

Qが

【化 13】



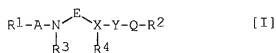
50

である請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

式

【化14】



【式中、R<sup>1</sup>はアシル基、

R<sup>2</sup>は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルケニルアミノ基、低級アルキニル基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキニルアミノ基、シクロ（低級）アルキル基、シクロ（低級）アルキルオキシ基、シクロ（低級）アルキルアミノ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、複素環基、または複素環基で置換されたアミノ基、その各々は適当な置換基で置換されていてもよい；またはアシル基、

Aは単結合、

【化15】



または -SO<sub>2</sub>-、

Eは、適当な置換基で任意に置換された低級アルキレン基、

XはCHまたはN、

Yは単結合、低級アルキレン基または

【化16】



（式中、R<sup>5</sup>は水素、低級アルキル基、置換された低級アルキル基、窒素保護基、アリール基、アシル基または複素環基を意味する。）

Qは-CH<sub>2</sub>-、

【化17】



-SO<sub>2</sub>-または -N=CH-、および

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ水素または低級アルキル基、または結合して環状炭化水素または複素環で任意に縮合された低級アルキレン基を形成、

但し、XがNである場合、

1) Yは単結合でかつ、

Qは-CH<sub>2</sub>-、

【化 18】

または  $-\text{SO}_2-$  であるか、もしくは2) Y は低級アルキレン基、  
をそれぞれ意味する。]

を表される化合物または医薬として許容されるその塩の製造法であって、

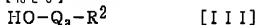
1) 式

【化 19】

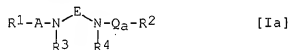


を表される化合物またはその塩を、式

【化 20】

を表される化合物またはそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体もしくは  
それらの塩と反応させて、式

【化 21】

を表される化合物またはその塩（上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、A および E はそれ  
ぞれ前記定義の通りであり、 $\text{Q}_a$  は

【化 22】

または  $-\text{SO}_2-$  を意味する。) )

を得るか、または

2) 式

【化 23】



を表される化合物またはその塩を、式

【化 24】



[IV]

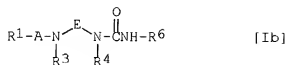
を表される化合物と反応させて、式

10

30

40

【化 25】

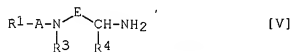


で表される化合物またはその塩（上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、AおよびEはそれぞれ前記定義の通りであり、 $\text{R}^6$ は、適当な置換基で置換されていてもよいアリール基；またはピリジル基を意味する。）

を得るか、または、

3) 式

【化 26】



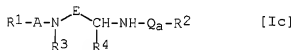
で表される化合物またはその塩を、式

【化 27】



で表される化合物またはそのカルボキシ基またはスルホ基に於ける反応性誘導体もしくはそれらの塩と反応させて、式

【化 28】

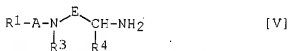


で表される化合物またはその塩（上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、A、Eおよび $\text{Q}_a$ はそれぞれ前記定義の通りである。）

を得るか、または

4) 式

【化 29】



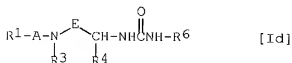
で表される化合物またはその塩を、式

【化 30】



で表される化合物と反応させて、式

【化 31】



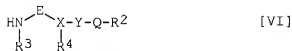
で表される化合物またはその塩（上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、AおよびEはそれぞれ前記定義の通りである。）



を得るか、または

5) 式

【化 3 2】



で表される化合物またはその塩を、式

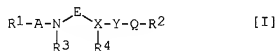
【化 3 3】



10

で表される化合物またはそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体もしくはそれらの塩と反応させて、式

【化 3 4】

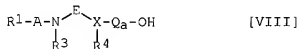


で表される化合物またはその塩（上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、A、E、X、YおよびQはそれぞれ前記定義の通りである。）

を得るか、または

6) 式

【化 3 5】



で表される化合物またはそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体もしくはそれらの塩を、式

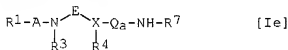
【化 3 6】



30

で表される化合物またはその塩と反応させて、式

【化 3 7】



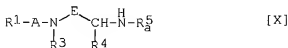
で表される化合物またはその塩（上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、A、E、Xおよび $\text{Q}_a$ はそれぞれ前記定義の通りであり、

$\text{R}^7$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ（低級）アルキル基、アリール基または複素環基、その各々は適当な置換基で置換されていてもよい、を意味する。）

を得るか、または

7) 式

【化 3 8】



50

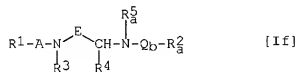
で表される化合物またはその塩を、式

【化 3 9】



で表される化合物と反応させて、式

【化 4 0】



10

で表される化合物またはその塩（上記式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A および E はそれぞれ前記定義の通りであり、

$R_a^5$  は窒素保護基、

$R_b^2$  は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ（低級）アルキル基、アリール基または複素環基、その各々は適当な置換基で置換されていてもよい、

$Q_b$  は  $-CH_2-$ 、

【化 4 1】



20

または  $-SO_2-$ 、

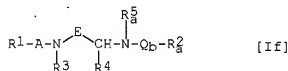
$Z_a$  は酸残基、

をそれぞれ意味する。）

を得るか、または

8) 式

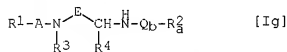
【化 4 2】



30

で表される化合物またはその塩を、窒素保護基の脱離反応に付して、式

【化 4 3】



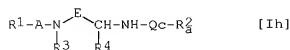
40

で表される化合物またはその塩（上記式中、 $R^1$ 、 $R^2_a$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、E および  $Q_c$  はそれぞれ前記定義の通りである。）

を得るか、または

9) 式

【化 4 4】



50

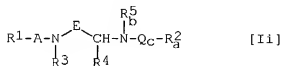
で表される化合物またはその塩を、式

【化 4 5】



で表される化合物と反応させて、式

【化 4 6】



10

で表される化合物またはその塩（上記式中、 $R^1$ 、 $R^2_a$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、AおよびEはそれぞれ前記定義の通りであり、

$Z_b$  は酸残基、

$Q_c$  は

【化 4 7】



20

$R_b^5$  は低級アルキル基、

をそれぞれ意味する。）

を得るが、または

10) 式

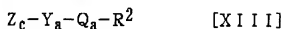
【化 4 8】



30

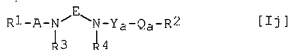
で表される化合物またはその塩を、式

【化 4 9】



で表される化合物と反応させて、式

【化 5 0】



40

で表される化合物またはその塩（上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、Eおよび $Q_a$ はそれぞれ前記定義の通りであり、

$Z_c$  は酸残基、

$Y_a$  は低級アルキレン基、

をそれぞれ意味する。）

を得ることを特徴とする前記製造法。

【請求項 9】

医薬として許容される実質的に無毒の担体または賦形剤と共に、請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 10】

50

医薬として使用するための請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

請求項1に記載の化合物の有効量を 乳類に投与することからなる健忘症または痴呆の治療および/または予防方法。

【請求項12】

請求項1に記載の化合物の、 乳類における健忘症または痴呆を治療および/または予防するための医薬の製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、医薬として有用な新規アミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩に関する。

背景技術

いくつかのアミノビペラジン誘導体が、たとえばPCT国際公開WO91/01979号およびWO98/35951号において、有用な抗健忘症または抗痴呆剤として知られている。

【0002】

発明の開示

本発明は新規アミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩に関する。

より詳しくは、本発明は、コリン作用活性の強化作用を有する新規アミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、乳類の中枢神経系における障害の治療および/または予防方法、より詳しくは、健忘症；痴呆（たとえば老人性痴呆；アルツハイマー痴呆；種々の疾患に関わる痴呆、たとえば脳血管痴呆、脳外傷後痴呆、脳腫 による痴呆、慢性硬膜下血腫による痴呆、正常圧水頭症による痴呆、髄膜炎後痴呆、パーキンソン病型痴呆など）などの治療および/または予防方法に関する。さらに、目的化合物は、精神分裂病、 病、脳梗塞、頭部外傷、ニコチン禁断症状、脊髄損傷、不安、頻尿、尿失禁、筋緊張性ジストロフィー、注意欠乏活動 進障害、過剰覚醒睡眠（ナルコレプシー）、パーキンソン病または自閉症の治療および/または予防薬として有用であると予想される。

【0003】

本発明の一つの目的は、コリン作用活性の強化作用を有する新規有用なアミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩を提供することである。

【0004】

本発明の他の目的は、前記アミド化合物およびそれらの塩の製造方法を提供することである。

【0005】

本発明のさらに他の目的は、前記アミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩を有効成分として含む医薬組成物を提供することである。

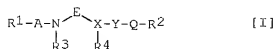
【0006】

本発明のいまだ一つの目的は、前記アミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩を用いて、 乳類における前記の疾患を治療および/または予防するための方法を提供することである。

【0007】

本発明のアミド化合物は新規であって、下記的一般式[I]

【化51】



【0008】

10

20

30

40

【式中、 $R^1$  はアシル基、

$R^2$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルケニルアミノ基、低級アルキニル基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキニルアミノ基、シクロ（低級）アルキル基、シクロ（低級）アルキルオキシ基、シクロ（低級）アルキルアミノ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、複素環基、または複素環基で置換されたアミノ基、その各々は適当な置換基で置換されていてもよい；またはアシル基、

A は単結合、

【化52】



10

または  $-\text{SO}_2-$ 、

E は、適当な置換基で任意に置換された低級アルキレン基、

X は CH または N、

Y は単結合、低級アルキレン基または

【化53】



20

【0009】

（式中、 $R^5$  は水素、低級アルキル基、置換された低級アルキル基、窒素保護基、アリール基、アシル基または複素環基を意味する。）

Q は  $-\text{CH}_2-$ 、

【化54】



30

$-\text{SO}_2-$  または  $-\text{N}=\text{CH}-$ 、

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ水素または低級アルキル基、または結合して環状炭化水素または複素環で任意に縮合された低級アルキレン基を形成、

【0010】

但し、X が N である場合、

1) Y は単結合でかつ、

Q は  $-\text{CH}_2-$ 、

【化55】



40

または  $-\text{SO}_2-$  であるか、もしくは

2) Y は低級アルキレン基、

をそれぞれ意味する。]

で表される化合物および医薬として許容されるそれらの塩。

【0011】

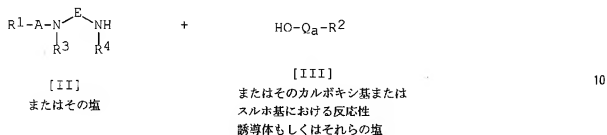
50

目的化合物【I】またはその塩は、下記の反応式で示す諸方法によって製造することができる。

【0012】

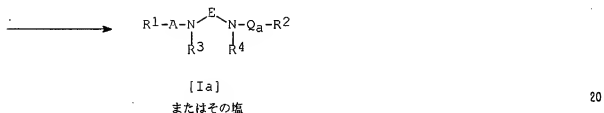
製造法 1

【化56】



10

【化57】

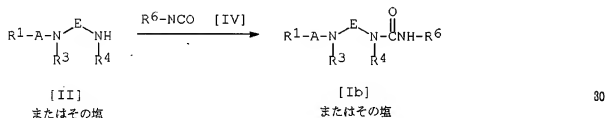


20

【0013】

製造法 2

【化58】

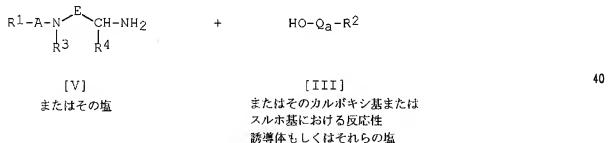


30

【0014】

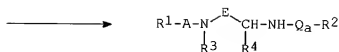
製造法 3

【化59】



40

【化60】



[Ic]

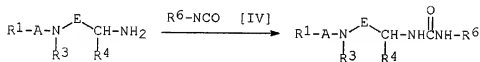
またはその塩

【0015】

製造法 4

【化61】

10



[V]

またはその塩

[Id]

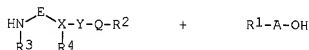
またはその塩

【0016】

製造法 6

【化62】

20



[VI]

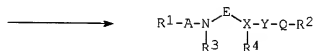
またはその塩

[VII]

またはそのカルボキシ基または  
スルホ基における反応性  
誘導体もしくはそれらの塩

30

【化63】



[I]

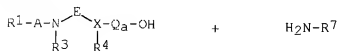
またはその塩

【0017】

製造法 6

【化64】

40



[VIII]

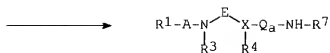
またはそのカルボキシ基または  
スルホ基における反応性  
誘導体もしくはそれらの塩

[IX]

またはその塩

50

【化 6 5】



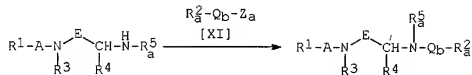
[Ie]  
またはその塩

【0018】

製造法 7

【化 6 6】

10



[X]  
またはその塩

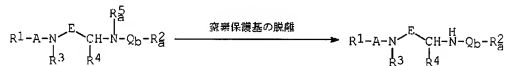
[If]  
またはその塩

20

【0019】

製造法 8

【化 6 7】



[If]  
またはその塩

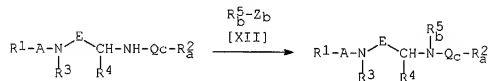
[Ig]  
またはその塩

30

【0020】

製造法 9

【化 6 8】



[Ih]  
またはその塩

[Ii]  
またはその塩

40

【0021】

製造法 10

【化 6 9】



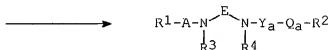


[II]

またはその塩

[XIII]

【化70】



10

[Ij]

またはその塩

【0022】

(上記各式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、A、E、Q、XおよびYはそれぞれ前記定義の通りであり、

 $\text{Q}_a$ は

20

【化71】

または $-\text{SO}_2-$ 、 $\text{R}^6$ は、適当な置換基で置換されていてもよいアリール基、またはビリジル基、

$\text{R}^7$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ（低級）アルキル基、アリール基または複素環基、その各々は適当な置換基で置換されていてもよい、

【0023】

30

 $\text{R}^{5a}$ は窒素保護基、

$\text{R}^{2a}$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ（低級）アルキル基、アリール基または複素環基、その各々は適当な置換基で置換されていてもよい、

 $\text{Q}_b$ は $-\text{CH}_2-$ 、

【化72】

または $-\text{SO}_2-$ 、

40

 $\text{Z}_a$ は酸残基、 $\text{Q}_c$ は

【化73】

 $\text{R}^b$ は低級アルキル基、 $\text{Z}_b$ は酸残基、 $\text{Z}_c$ は酸残基、

50

Y<sub>a</sub>は低級アルキレン基、  
をそれぞれ意味する。)

【0024】

本明細書の以上および以下の記述において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子1ないし6個を有する基を意味する。

【0025】

「低級アルケニル」、「低級アルケニルオキシ」、「低級アルケニルアミノ」、「低級アルキニル」、「低級アルキニルオキシ」および「低級アルキニルアミノ」における低級部分としては、炭素原子2ないし6個を有する基を意味する。

【0026】

「シクロ(低級)アルキル」、「シクロ(低級)アルキルオキシ」および「シクロ(低級)アルキルアミノ」における低級部分としては、炭素原子3ないし6個を有する基を意味する。

【0027】

好適な「低級アルキル基」ならびに「置換された低級アルキル」、「アル(低級)アルキル」、「ハロ(低級)アルキル」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルシリル」、「低級アルキルチオ」および「低級アルキルスルホニル」なる表現における好適な低級アルキル部分としては、メチル、エチル、フロピル、イソフロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、エチルフロピル、ヘキシルなどの直鎖または分枝C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを挙げることができ、好ましいものとしては、メチルを挙げることができる。

【0028】

好適な「低級アルケニル基」ならびに「低級アルケニルオキシ」および「低級アルケニルアミノ」なる表現における好適な低級アルケニル部分としては、エテニル、フロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、イソフロベニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルなどの直鎖または分枝C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルを挙げることができ、好ましいものとしては、エテニル、フロペンチルまたはブタジエニルを挙げることができる。

【0029】

好適な「低級アルキニル基」ならびに「低級アルキニルオキシ」および「低級アルキニルアミノ」なる表現における好適な低級アルキニル部分としては、エチニル、フロバルギル、ブチニルなどの直鎖または分枝C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルを挙げることができ、好ましいものとしては、エチニルを挙げることができる。

【0030】

好適な「シクロ(低級)アルキル基」ならびに「シクロ(低級)アルキルオキシ」および「シクロ(低級)アルキルアミノ」なる表現における好適なシクロ(低級)アルキル部分としては、シクロフロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどのシクロ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルを挙げることができ、好ましいものとしては、シクロフロピルを挙げることができる。

【0031】

好適な「アリール基」ならびに「アル(低級)アルコキシ」、「アリールオキシ」、「アリールアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリール」および「アル(低級)アルキル」なる表現における好適なアリールもしくはアル部分としては、フェニル、ナフチル、低級アルキルで置換されたフェニル【たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジ(第三級ブチル)フェニルなど】などを挙げることができ、好ましいものとしては、フェニルまたはトリルを挙げることができる。

【0032】

好適な「アル(低級)アルキル基」としては、ベンジル、フェネチル、フェニルフロピル、ペンジビドリル、トリチルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、ベンジルを挙げることができる。

【0033】

10

20

30

40

50

好適な「低級アルキレン基」ならびに「低級アルキレンジオキシ」なる表現における好適な低級アルキレン部分としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、フロビレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレンなどの直鎖または分枝C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキレンを挙げることができ、好ましいものとしては、メチレン、エチレンまたはトリメチレンを挙げることができる。

【0034】

好適な「低級アルコキシ基」ならびに「アル（低級）アルコキシ」および「ハロ（低級）アルコキシ」なる表現における好適な低級アルコキシ部分としては、メトキシ、エトキシ、フロボキシ、イソフロボキシ、メチルフロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの直鎖または分枝C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルコキシを挙げることができ、好ましいものとしてはメトキシまたは第三級ブトキシを挙げることができる。

【0035】

好適な「アル（低級）アルコキシ基」としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルフロボキシ、ベンズビドリルオキシ、トリチルオキシなどを挙げることができる。

【0036】

好適な「ハロゲン」ならびに「ハロ（低級）アルキル」なる表現における好適なハロ部分としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができ、好ましいものとしては、フッ素、塩素またはヨウ素を挙げることができる。

【0037】

好適な「ハロ（低級）アルキル基」としては、1個またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、トリフルオロメチルを挙げることができる。

【0038】

好適な「ハロ（低級）アルコキシ基」としては、1個またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、たとえばクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ペンタクロロメトキシなどを挙げることができ、好ましいものとしては、トリフルオロメトキシを挙げることができる。

【0039】

好適な「低級アルキルアミノ基」としては、モノまたはジ（低級アルキルアミノ）、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、フロビルアミノ、イソフロビルアミノ、プチルアミノ、第三級プチルアミノ、イソプチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジフロビルアミノ、ジプチルアミノ、ジイソフロビルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチルエチルアミノなどを挙げることができ、好ましいものとしては、ジメチルアミノを挙げることができる。

【0040】

好適な「低級アルキルシリル基」としては、モノ、ジまたはトリ（低級）アルキルシリル、たとえばトリメチルシリル、ジメチルシリル、トリエチルシリルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、トリメチルシリルを挙げることができる。

【0041】

好適な「低級アルキレンジオキシ基」としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどを挙げることができ、好ましいものとしては、メチレンジオキシを挙げることができる。

【0042】

好適な「複素環基」としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択されたヘテロ原子を少なくとも1個有するものであってもよく、飽和または不飽和の単環または多環複素環基を挙げることができ、好ましい複素環基としては、含窒素複素環基、たとえば窒素原子1ないし4個を有する3ないし6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル

10

20

30

40

50

、トリアソリル【たとえば4H-1、2、4-トリアソリル、1H-1、2、3-トリアソリル、2H-1、2、3-トリアソリルなど】、テトラソリル【たとえば1H-テトラソリル、2H-テトラソリルなど】など；

窒素原子1ないし4個を有する3ないし7員の飽和複素単環基【たとえばピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジンなど】；

窒素原子1ないし5個を有する不飽和複素複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジン、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、イミダゾピリジン、インダゾリル、ベンゾトリアソリル、テトラゾピリジン【たとえばテトラゾロ【1、5-b】ピリジンなど】、キノキサリルなど；

【0043】

酸素原子1個を有する3ないし6員の飽和複素単環基、たとえばピラニル、フリルなど；

酸素原子1個を有する3ないし6員の飽和複素単環基、たとえば1H-テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルなど；

硫黄原子1ないし2個を有する3ないし6員の飽和複素単環基、たとえばチエニルなど；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし6員の飽和複素単環基、たとえばオキサソリル、イソオキサソリル、オキサジアソリル【たとえば1、2、4-オキサジアソリル、1、3、4-オキサジアソリル、1、2、5-オキサジアソリルなど】、オキサソリル【たとえば2-オキサソリルなど】など；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし6員の飽和複素単環基【たとえばモルホリルなど】；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基【たとえばベンゾフラニル、ベンゾオキサソリル、ベンゾオキサジアソリルなど】；

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし6員の飽和複素単環基、たとえばチアソリル、チアジアソリル【たとえば1、2、4-チアジアソリル、1、3、4-チアジアソリル、1、2、5-チアジアソリルなど】など；

【0044】

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし6員の飽和複素単環基【たとえばチアソリジンなど】；

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基【たとえばベンゾチアソリル、ベンゾチアジアソリルなど】；

酸素原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基【たとえばベンゾフラニル、ベンゾオキサソリル、クロマニルなど】などを挙げることができる。

【0045】

前記「複素環基」は、前記したような低級アルキルで置換されていてもよく、好ましいものとしては、チエニル、ピリジン、メチルピリジン、キノリル、インドリル、キノキサリニル、ベンゾフラニルまたはテトラメチルクロマニルを挙げることもでき、より好ましいものとしてはピリジンを挙げることもできる。

【0046】

好適な「アシル基」としては、カルボキシ：エステル化されたカルボキシ；低級アルキル、アリール、アル（低級）アルキル、アリールスルホニル、低級アルキルスルホニルまたは複素環基で置換されたカルバモイル；置換されたまたは置換されないアリールスルホニル；低級アルキルスルホニル；シクロ（低級）アルキルカルボニル；低級アルカノイル；置換されたまたは置換されないアロイル；複素環カルボニルなどを挙げることもできる。

【0047】

エステル化されたカルボキシ基としては、置換されたまたは置換されない低級アルコキシカルボニル【たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ヘキシロキシカルボニル、2-エトキシカルボニル、2、2、2-トリクロロエトキシカルボニルなど】、置換され

10

20

30

40

50

たまたは置換されないアリアルオキシカルボニル〔たとえばフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど〕、置換されたまたは置換されないアル（低級）アルコキシカルボニル〔たとえばベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、ペンズヒドリルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルなど〕などを挙げることができ、好ましいものとしては、置換されない低級アルコキシカルボニルを、より好ましいものとしては、メトキシカルボニルまたは第三級ブトキシカルボニルを挙げることができる。

【0048】

低級アルキルで置換されたカルバモイル基としては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイルなどを挙げることができる。

【0049】

アリールで置換されたカルバモイル基としては、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル、低級アルキル置換されたフェニルカルバモイル〔たとえばトリルカルバモイル、キシリルカルバモイルなど〕などを挙げることができる。

【0050】

アル（低級）アルキルで置換されたカルバモイル基としては、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、フェニルプロピルカルバモイルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、ベンジルカルバモイルを挙げることができる。

【0051】

アリールスルホニルで置換されたカルバモイル基としては、フェニルスルホニルカルバモイル、トリルスルホニルカルバモイルなどを挙げることができる。

【0052】

低級アルキルスルホニルで置換されたカルバモイル基としては、メチルスルホニルカルバモイル、エチルスルホニルカルバモイルなどを挙げることができる。

【0053】

複素環基で置換されたカルバモイル基としては、前記したような複素環基で置換されたものを挙げることができる。

【0054】

低級アルカノイル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ヒバロイル、ヘキサノイルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、アセチルまたはヒバロイルを挙げることができる。

【0055】

置換されたまたは置換されないアロイル基としては、ベンゾイル、ナフトイル、トルロイル、ジ（第三級ブチル）ベンゾイル、ハロ（低級）アルコキシベンゾイル〔たとえばトリフルオロメチキシベンゾイルなど〕などを挙げることができ、好ましいものとしては、ベンゾイルまたはトリフルオロメチキシベンゾイルを挙げることができる。

【0056】

置換されたまたは置換されないアリールスルホニル基としては、フェニルスルホニル、トリルスルホニル、ハロフェニルスルホニル〔たとえばフルオロフェニルスルホニルなど〕などを挙げることができ、好ましいものとしては、フルオロフェニルスルホニルを挙げることができる。

【0057】

低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、メチルスルホニルを挙げることができる。

【0058】

シクロ（低級）アルキルカルボニル基としては、シクロ（C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルカルボニル、たとえばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルまたはシクロヘキシルカルボニルを挙げることができ、好ましいものとしては、シクロプロピルカルボニルを挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0059】

「複素環カルボニル」における複素環部分としては、前記した複素環基を挙げることでできる。

【0060】

好適な「酸残基」としては、ハロゲン〔たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素〕、アレーンスルホニルオキシ〔たとえばベンゼンスルホニルオキシ、トリフルオロアセチルなど〕、アルカンスルホニルオキシ〔たとえばメシルオキシ、エタンスルホニルオキシなど〕などを挙げることででき、好ましいものとしては、ハロゲンを挙げることでできる。

【0061】

好適な「窒素保護基」としては、慣用窒素保護基、たとえば置換されたまたは置換されない低級アルカノイル〔たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロアセチルなど〕、低級アルコキシカルボニル〔たとえば第三級ブトキシカルボニル、第三級アミロキシカルボニルなど〕、置換されたまたは置換されないアルアルキルオキシカルボニル〔たとえばベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなど〕、*γ*-フルオロニルメトキシカルボニル、置換されたまたは置換されないアレーンスルホニル〔たとえばベンゼンスルホニル、トリルなど〕、ニトロフェニルスルフェニル、アルアルキル〔たとえばトリチル、ベンジルなど〕などを挙げることででき、好ましいものとしては、低級アルコキシカルボニルを、より好ましいものとしては、第三級ブトキシカルボニルを挙げることでできる。

【0062】

好適な「環状炭化水素」としては、飽和または不飽和環状炭化水素、たとえばシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、インデン、インデンなどを挙げることでできる。

【0063】

好適な「置換された低級アルキル基」としては、ハロゲン、アリール、アシル、低級アルコキシ、アリールオキシなどで置換された低級アルキルを挙げることででき、好ましいものとしては、ベンジルを挙げることでできる。

【0064】

好適な「複素環」としては、前記の複素環基に水素が付加したものを挙げることでできる。

【0065】

R<sup>1</sup>の好ましい「アシル基」としては、低級アルカノイル：低級アルコキシカルボニル；ハロ（低級）アルコキシで任意に置換されたアロイル：ハロゲンで任意に置換されたアリールスルホニル；低級アルキルスルホニル；またはシクロ（低級）アルキルカルボニルを挙げることででき、より好ましいものとしては、アセチル、*p*-バロイル、メトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、フルオロフェニルスルホニル、メチルスルホニルまたはシクロプロピルカルボニルを挙げることでできる。

【0066】

R<sup>2</sup>における低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキルオキシ、シクロ（低級）アルキルアミン、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、複素環基または複素環基で置換されたアミノの置換基としての好ましい「好適な置換基」としては、ハロ（低級）アルキル、ハロ（低級）アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、アシル、低級アルキルシリル、低級アルコキシ、アリール、低級アルキレンジオキシ、アシルオキシ、ビドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロゲン、アリールオキシ、低級アルキルチオなどを挙げることでできる。

【0067】

R<sup>2</sup>の好ましい「適当な置換基で置換されていてよいアリール基」としては、ハロゲン

を任意に置換されたアリールを挙げることができ、より好ましいものとしては、フルオロフェニルを挙げることができる。

【0068】

R<sup>2</sup>の好ましい「適当な置換基で置換されていてもよいアリールオキシ基」としては、ハロゲンで任意に置換されたアリールアミノを挙げることができ、好ましいものとしては、フェニルアミノまたはフルオロフェニルアミノを挙げることができる。

【0069】

R<sup>2</sup>の好ましい「適当な置換基で置換されていてもよいアリールオキシ基」としては、ハロゲンで任意に置換されたアリールオキシを挙げることができ、好ましいものとしては、フルオロフェノキシを挙げることができる。

【0070】

Yの好ましい「低級アルキレン基」としては、メチレンを挙げることができる。

【0071】

YにおけるR<sup>5</sup>の好ましい「低級アルキル基」としては、メチルを挙げることができる。

【0072】

YにおけるR<sup>5</sup>の好ましい「窒素保護基」は、第三級ブトキシカルボニルを挙げることができる。

【0073】

Eにおける低級アルキレンの置換基としての好ましい「好適な置換基」としては、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルまたはアシルを挙げることができ、より好ましいものとしては、オキソ、シオキソ、メチル、ジメチル、ヒドロキシメチルまたはベンジルカルバモイルを挙げることができる。

【0074】

Eの好ましい「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレンまたはトリメチレンを挙げることができ、より好ましいものとしては、エチレンを挙げることができる。

【0075】

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の好ましい「低級アルキル基」としては、メチルを挙げることができる。

【0076】

好ましい「R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して形成する低級アルキレン基」としては、エチレンまたはトリメチレンを挙げることができる。

【0077】

好ましい「低級アルキレンに縮合した環状炭化水素」としては、ベンゼンを挙げることができる。

【0078】

好ましい化合物【I】としては、R<sup>1</sup>には低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、ハロ（低級）アルコキシで置換されたアロイル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロゲンで置換されたアリールスルホニルまたはシクロ（低級）アルキルカルボニル、R<sup>2</sup>にはアリール、アリールオキシまたはアリールアミノ、その他の各々のアリールはハロゲンで置換されていてもよい；ビリジル；またはビリジリアルミノ、Aには単結合、Eにはエチレン、XにはCH、Yには

【0079】

【化74】



【0080】

Qには

【化75】

10

20

30

40



【0081】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> には結合して形成するエチレン、または R<sup>1</sup> には低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、ハロ（低級）アルコキシで置換されたアロイル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロゲンで置換されたアリールスルホニルまたはシクロ（低級）アルキルカルボニル、R<sup>2</sup> にはアリール、アリールオキシまたはアリールアミノ、その各々のアリールはハロゲンで置換されていてもよい；ビリジル；または

10

【0082】

【化76】



R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> には結合して形成するエチレンを挙げることができる。

【0083】

目的化合物【I】の好適な医薬として許容される塩は、慣用の無毒性の塩であって、酸付加塩、たとえば無機酸付加塩【たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩など】、有機酸付加塩【たとえば塩酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など】、アミノ酸との塩【たとえばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など】、金属塩、たとえばアルカリ金属塩【たとえばナトリウム塩、カリウム塩など】およびアルカリ土類金属塩【たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など】などを挙げることができる。

20

【0084】

目的化合物【I】の製造法を次に詳細に説明する。

製造法1

化合物【Ia】またはその塩は、化合物【II】またはその塩を化合物【III】またはそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることによって製造することができる。

30

【0085】

化合物【Ia】および【II】の好適な塩としては、化合物【I】で例示したのと同じものを挙げることができる。

化合物【III】およびそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物【I】で例示した金属塩またはアルカリ土類金属塩を挙げることができる。

【0086】

化合物【III】のカルボキシ基またはスルホ基における好適な反応性誘導体としては、エステル、酸ハロゲン化物、酸無水物などを挙げることができる。反応性誘導体の好適な例としては、酸ハロゲン化物【たとえば酸塩化物、酸臭化物など】；対称酸無水物；脂肪族カルボン酸【たとえば酢酸、ピル酸など】、置換された脂肪酸【たとえばジアルキル脂肪酸、ジフェニル脂肪酸など】などの酸との混合酸無水物；置換されたまたは置換されない低級アルキルエステル【たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ヘキシルエステル、トリクロロメチルエステルなど】、置換されたまたは置換されないアル（低級）アルキルエステル【たとえばベンジルエステル、ベンズビドリルエステル、パークロペンジルエステルなど】、置換されたまたは置換されないアリールエステル【たとえばフェニルエステル、トリルエステル、4-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ナフチルエステルなど】、または

40

50



N、N-ジメチルヒドロキシアルミン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミドまたは1-ヒドロキシベンゾトリアソール、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアソールなどとのエステルを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物[111]の種類に応じて任意に選択できる。

【0087】

反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アセトン、ジオキサラン、クロロホルム、塩化メチレン、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジンまたは反応に影響を及ぼさない他の有機溶媒中で行われる。これらの溶媒のうち、親水性の溶媒は、水と混合して用いてもよい。

反応は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジンなどの慣用の塩基、またはそれらの混合物の存在下でも好ましく実施される。

【0088】

反応において、化合物[111]が遊離酸またはその塩の形態で用いられる場合、反応は、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、塩化チオニル、塩化オキサリル、低級アルコキシカルボニルハロゲン化物[たとえばクロロ酢酸エチル、クロロ酢酸イソブチルなど]、1-(p-クロロベンゼンスルホンオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアソールなどの慣用の縮合剤の存在下で実施するのが好ましい。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応が行われる。

【0089】

#### 製造法2

化合物[116]またはその塩は、化合物[11]またはその塩を化合物[1V]と反応させることによって製造することができる。

化合物[116]および[11]の好適な塩としては、化合物[1]で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0090】

反応は、通常、溶媒、たとえばジオキサラン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレンまたは反応に影響を及ぼさない他の有機溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温下で反応が行われる。

【0091】

#### 製造法3

化合物[11c]またはその塩は、化合物[V]またはその塩を化合物[111]またはそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることによって製造することができる。

化合物[11c]および[V]の好適な塩としては、化合物[1]で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0092】

化合物[111]およびそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物[1]で例示した金属塩またはアルカリ土類金属塩を挙げることができる。

この反応は製造法1と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件[たとえば溶媒、反応温度など]については、製造法1の説明を参照すればよい。

【0093】

#### 製造法4

化合物[11d]またはその塩は、化合物[V]またはその塩を化合物[1V]と反応させることによって製造することができる。

化合物[11d]および[V]の好適な塩としては、化合物[1]で例示したのと同じもの

10

20

30

40

50

を争うことができる。

この反応は製造法2と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件[たとえば溶媒、反応温度など]については、製造法2の説明を参照すればよい。

【0094】

#### 製造法5

化合物[Ⅰ]またはその塩は、化合物[ⅤⅠ]またはその塩を化合物[ⅤⅠⅠ]またはそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることによって製造することができる。

化合物[ⅤⅠ]の好適な塩としては、化合物[Ⅰ]で例示した酸付加塩を争うことができる。

化合物[ⅤⅠⅠ]およびそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物[Ⅰ]で例示した金属塩またはアルカリ土類金属塩を争うことができる。

この反応は製造法1と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件[たとえば溶媒、反応温度など]については、製造法1の説明を参照すればよい。

【0095】

#### 製造法6

化合物[Ⅰe]またはその塩は、化合物[ⅤⅠⅠⅠ]またはそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体またはそれらの塩を化合物[ⅠX]またはその塩と反応させることによって製造することができる。

化合物[Ⅰe]、[ⅤⅠⅠⅠ]およびそのカルボキシ基またはスルホ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物[Ⅰ]で例示したのと同じものを争うことができる。

化合物[ⅠX]の好適な塩としては、化合物[Ⅰ]で例示した酸付加塩を争うことができる。

この反応は製造法1と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件[たとえば溶媒、反応温度など]については、製造法1の説明を参照すればよい。

【0096】

#### 製造法7

化合物[Ⅰf]は、化合物[X]またはその塩を化合物[XⅠ]と反応させることによって製造することができる。

化合物[Ⅰf]および[X]の好適な塩としては、化合物[Ⅰ]で例示したのと同じものを争うことができる。

【0097】

この反応は、塩基、たとえばアルカリ金属[たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばカルシウムなど]、アルカリ金属水素化物[たとえば水素化ナトリウムなど]、アルカリ土類金属水素化物[たとえば水素化カルシウムなど]、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩[たとえば重炭酸カリウムなど]などの存在下で実施するのが好ましい。

【0098】

この反応は、通常、溶媒、たとえばN、N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリルまたは反応に悪影響を及ぼさない他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応が行われる。

【0099】

#### 製造法8

目的化合物[Ⅰg]またはその塩は、化合物[Ⅰf]またはその塩を窒素保護基の脱離反応に付すことによって、製造することができる。

【0100】

化合物[Ⅰf]および[Ⅰg]の好適な塩としては、化合物[Ⅰ]で例示した酸付加塩を争うことができる。

10

20

30

40

50

この反応は加水分解、還元などの慣用の方法により実施できる。  
加水分解は塩基、またはルイス酸などの酸の存在下で実施するのが好ましい。

【0101】

好適な塩基としては、無機塩基および有機塩基、たとえばアルカリ金属[たとえばナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、それらの水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、ヒドラジン、アルキルアミン[たとえばメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エンなどを挙げることができる。

【0102】

好適な酸としては、有機酸[たとえば蟻酸、酢酸、フロビオン酸塩、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]、無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素など]および酸付加塩化合物[たとえば塩酸ビリジンなど]を挙げるができる。

【0103】

トリハロ酢酸[たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]などを用いる脱離は、カチオン捕捉剤[たとえばアニソール、フェノールなど]の存在下で行うのが好ましい。

【0104】

反応は、通常、溶媒、たとえば水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、それらの混合物または反応に悪影響を及ぼさない他の溶媒中で行われる。液体の塩基または酸も溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応が行われる。

脱離反応に適用できる還元としては、化学還元および触媒還元を挙げるができる。

【0105】

化学還元に用いられる好適な還元剤としては、金属[たとえば錫、亜鉛、鉄など]または金属化合物[たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど]と有機酸または無機酸[たとえば蟻酸、酢酸、フロビオン酸、トリフルオロ酢酸、P-トールエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など]との組合せを挙げるができる。

【0106】

触媒還元を使用される好適な触媒としては、慣用の触媒、たとえば白金触媒[たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金酸など]、パラジウム触媒[たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒[たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど]、コバルト触媒[たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど]、鉄触媒[たとえば還元鉄、ラネー鉄など]、銅触媒[たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など]などを挙げることができる。

【0107】

窒素保護基がベンジルである場合、還元は、パラジウム触媒[たとえばパラジウム黒、パラジウム炭など]と蟻酸またはその塩[たとえば蟻酸アンモニウムなど]との組合せの存在下で行うのが好ましい。

【0108】

還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、フロバノール、N, N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元で用いられる前記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。また、触媒性還元を使用される好適な溶媒としては、前記の溶媒、他の慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物を挙げることができる。

この還元反応の反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応が行われる。

10

20

30

40

50

## 【0109】

## 製造法9

化合物【I i】またはその塩は、化合物【I h】またはその塩を化合物【X I i】と反応させることによって製造することができる。

化合物【I h】および【I i】の好適な塩としては、化合物【I】で例示したのと同じものを挙げるることができる。

## 【0110】

この反応は製造法7と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件【たとえば溶媒、反応温度など】については、製造法7の説明を参照すればよい。

## 【0111】

## 製造法10

化合物【I j】またはその塩は、化合物【I i】またはその塩を化合物【X I i, i】と反応させることによって製造することができる。

化合物【I j】および【I i】の好適な塩としては、化合物【I】で例示したのと同じものを挙げるることができる。

この反応は製造法7と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件【たとえば溶媒、反応温度など】については、製造法7の説明を参照すればよい。

## 【0112】

上記の製造法にしたがって得られた化合物は粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿などの慣用の方法で分離・精製できる。

## 【0113】

化合物【I】および他の化合物は、不斉炭素原子および二重結合に基づく光学異性体または幾何異性体などの立体異性体を1個またはそれ以上有することがあるが、これらのすべての異性体およびそれらの混合物もまた本発明の範囲に含まれる。

## 【0114】

さらに、化合物【I】または医薬として許容されるその塩の溶媒和化合物【たとえば包接化合物（たとえば水和物など）】もまた本発明の範囲に含まれる。

## 【0115】

目的化合物【I】および医薬として許容されるその塩は、コリン作用活性の強力な強化作用を有し、乳類の中樞神経系における障害、より詳しくは、健忘症；痴呆（たとえば老人性痴呆；アルツハイマー痴呆；種々の疾患に関わる痴呆、たとえば脳血管痴呆、脳外傷後痴呆、脳腫瘍による痴呆、慢性硬膜下血腫による痴呆、正常圧水頭症による痴呆、髄膜炎後痴呆、パーキンソン病型痴呆など）などの治療および／または予防に有用である。さらに、目的化合物は、精神分裂病、病、脳梗塞、頭部外傷、ニコチン禁断症状、脊髄損傷、不安、頻尿、尿失禁、筋緊張性ジストロフィー、注意欠乏活動 進障害、過剰昼間睡眠（ナルコレプシー）、パーキンソン病または自閉症の治療および／または予防薬として有用であると予想される。

## 【0116】

目的化合物【I】の有用性を示すために、化合物【I】の薬理試験データを以下に示す。  
試験

## ラットの陰室勃起

（この試験は、J P n. J. P h a r m a c o l. 64巻、147-153（1994）に記載された方法と同様の方法に従って実施した。）

## （i）方法

8週令の雄性フィッシャー344ラット（n=7）を使用した。試験前にすべてのラットを連続三日間、一日に3分間、指触した。ラットを7群に分けて試験し、種々の用量の試験化合物を半無作為順に投与した。使用直前に、試験化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁し、試験開始直前に、1ml/kgの量を腹腔内投与した。注射後直ちに、各ラットをバースベックスボックス（25×25×35cm）に入れ、その行動を60分間観察し、その間に、陰室勃起回数を計数した。ラットの観察を容易にするため、各ボックス

10

20

30

40

50

の後方に線を置いた。データを平均回数で表した。

【0117】

(ii) 試験結果

【表1】

試験化合物 (実施例番号)	用量 (mg/kg)	陰性勃起 (回数/時間)
2	1	1.14
19	0.32	0.75

10

【0118】

ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics), 279巻, No. 3, 1157-1173 (1998) の記述から、前記活性を有する化合物が、記憶欠損 (すなわち健忘症、痴呆など) を改善することは明らかである。さらに、いくつかの特許出願 (たとえば PCT 国際公開 WO 98/27930 号など) から、前記活性を有する化合物が、前記疾患の治療および/または予防薬として有用であると予想される。

20

【0119】

治療のためには、本発明の化合物【I】および医薬として許容される場合は、前記化合物の一つを有効成分として、経口または非経口投与に適した有機または無機の固体、半固体または液体の賦形剤などの医薬として許容される担体と共に含有する医薬製剤の形で用いることができる。この医薬製剤は、カプセル剤、錠剤、糖剤、粒、坐剤、液剤、懸濁剤、乳剤などであってもよい。必要ならば、上記製剤に、補助剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤および他の常用添加剤を配合させてもよい。

30

【0120】

化合物【I】の用量は、患者の年齢および症状により変動するが、前記の疾患の治療には、化合物【I】の平均1回量、約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが有効である。一般的には、1日に0.1mgないし約1.000mgの量を一人当たり投与すればよい。

【0121】

以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

【0122】

製造例1

1-ベンジル-4-アミノピペリジン (50g) の水 (360ml) 中の溶液に、第三級ブチルジカルボネート (61g) のアセトン (360ml) 中の溶液を冷却しながら氷浴で滴下した。2.5時間 後、沈殿物を 取し、水で洗浄し、乾燥した。粗製生成物をジイソプロピルエーテル (200ml) と n-ヘキサン (200ml) の混合物に注ぎ、混合物を した。 過後、N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) カルバミン酸・第三級ブチル (66.9g) を得た。

40

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.2-1.5 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, br d, J=9.9Hz), 1.91 (2H, br t, J=10.7Hz), 2.73 (2H, 歪み d, J=11.8Hz), 3.2 (1H, m), 3.41 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.1-7.4 (5H, m)

50

質量分析 (APCI) (m/z): 291

【0123】

## 製造例2

N-(1-ベンジルビペリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル (45g) と10%パラジウム炭(50%湿潤, 9g)のメタノール(1リットル)中の混合物に、室温でしながら水素ガスを吹き込んだ。触媒をガラスフィルターで除去し、溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、N-(ビペリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル(28.35g)を得た。洗浄溶媒を減圧除去し、残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄した。N-(ビペリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル(34.4mg)の第二画分を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.18 (2H, ddd, J=3.8, 11.8, 11.8 Hz), 1.37 (9H, s), 1.62 (2H, 歪み d, J=10.8 Hz), 1.85 (1H, m), 2.38 (2H, d t, J=2.2, 12.0 Hz), 2.86 (2H, 歪み d, J=12.3 Hz), 3.2 (1H, m), 6.72 (1H, br d)

質量分析 (APCI) (m/z): 201

【0124】

## 製造例3

N-(ビペリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル(4.0g)のジクロロメタン(40ml)中の懸濁液に、ピリジン(1.94ml)、ジクロロメタン(40ml)、無水酢酸(20.8ml)とN,N-ジメチルアミノピリジン(0.1g)を室温で加えた。3時間後、混合物を0.1N塩酸、水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、N-(1-アセチルビペリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル(4.01g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.23 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.70 (2H, 歪み t, J=11.4 Hz), 1.97 (3H, s), 2.64 (1H, br t, J=11.1 Hz), 3.04 (1H, dt, J=2.8, 11.5 Hz), 3.42 (1H, m), 3.72 (1H, br d, J=15.0 Hz), 4.19 (1H, br d, J=13.1 Hz), 6.86 (1H, d, J=7.5 Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 243

【0125】

## 製造例4

N-(1-アセチルビペリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル(2.42g)のジクロロメタン(24ml)中の溶液に、ジオキサラン中4N塩化水素(24ml)を加えた。溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、1-アセチル-4-アミノビペリジン塩酸塩(2.02g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.41 (2H, m), 1.93 (2H, 歪み t), 2.00 (3H, s), 2.60 (1H, br t, J=10.4 Hz), 3.06 (1H, br t, J=11.3 Hz), 3.12 (1H, m), 3.84 (1H, br d, J=14.0 Hz), 4.34 (1H, br d, J=13.0 Hz), 8.32 (3H, br s)

質量分析 (APCI) (m/z): 143

【0126】

## 製造例5

クロロ硫酸フェニル(5.64g)のジクロロメタン(70ml)中の溶液に、4-アミノピリジン(2.84g)とトリエチルアミン(5.02ml)のジクロロメタン(100ml)中の溶液を冷却しながら氷水浴で滴下した。1時間後、溶媒を減圧除去した。残留物をジクロロメタン(200ml)と水(200ml)で希釈した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。反応混合

10

20

30

40

50

物をジイソプロピルエーテルで希釈し、沈殿物を過した。ジエチルエーテルで洗浄後、  
N-(4-ヒリジル)カルバミン酸フェニル(5.07g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.17 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 8.50 (2H, dd, J=1.4, 5.0 Hz), 8.06 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 215

【0127】

#### 製造例6

塩化スルフリル(3.55ml)のクロロホルム(45ml)中の溶液に、1-アセチル  
ヒペラジン(5.66mg)とトリエチルアミン(6.16ml)のクロロホルム(15  
ml)中の溶液を冷却しながら氷水浴で滴下した。6時間後、沈殿物を取した。水  
酸化ナトリウムで乾燥後、塩化1-アセチルヒペラジン-4-スルホニル(2.43g)  
を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.15 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.69 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.83 (2H, br s)

質量分析 (APCI) (m/z): 227

【0128】

#### 製造例7

1-ベンジル-4-アミノヒペラジン(1.13g)のジクロロメタン(10ml)中の  
溶液に、塩化4-フルオロベンザイル(0.99g)のジクロロメタン(1ml)とジイ  
ソプロピルエチルアミン(1.09ml)中の溶液を冷却しながら氷水浴で加えた。混合  
物をしながら室温まで徐々に加温した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水、飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液、水と食塩水で洗浄した。炭酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を  
減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100ml、ジクロロメ  
タン:メタノール=15:1)で精製した。ジイソプロピルエーテル-n-ヘキサン(1  
:1)で洗浄後、N-(1-ベンジルヒペラジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミ  
ド(1.31g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.4-1.7 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.01 (2H, br t, J=10.7 Hz), 2.81 (2H, br d, J=11.6 Hz), 3.46 (2H, s), 3.73 (1H, m), 7.2-7.4 (7H, m), 7.90 (2H, dd, J=5.6, 8.9 Hz), 8.26 (1H, br d, J=7.7 Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 313

【0129】

#### 製造例8

4-アミノ-1-ベンジルヒペラジンを出発化合物として用いて、下記の化合物を実施例  
2と同様にして得た。

【0130】

N-(1-ベンジルヒペラジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.25-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 6.07 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.05 (2H, t, J=9 Hz), 7.2-7.45 (2H, m), 8.35 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 328

【0131】

#### 製造例9

N-(1-ベンジルヒペラジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (50

3.0g) の、メタノール (15 ml) とテトラヒドロフラン (15 ml) の混合物中の溶液に、パラジウム炭 (10% w/w, 50% 湿潤, 0.6g) を加え、混合物を大気圧の水素下で 8 時間水素化した。触媒を去し、溶媒を減圧留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉砕して、N-(ビベリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (1.97g) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.3-2.65 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.3-3.7 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=8 Hz), 7.04 (2H, t, J=9 Hz), 7.25-7.5 (2H, m), 8.33 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 238

【0132】

製造例 10

N-(1-ベンジルビベリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド (937mg) と 10% パラジウム炭 (50% 湿潤, 0.2g) のメタノール (20 ml) 中の混合物を水素雰囲気下室温で 7.5 時間した。触媒をガラスフィルターで除去し、溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、N-(ビベリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド (653mg) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.40 (2H, ddd, J=4.0, 11.9, 23.8 Hz), 1.72 (2H, br d, J=9.5 Hz), 2.3-2.7 (2H, m), 2.8-3.2 (2H, m), 3.80 (1H, m), 7.27 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9 Hz), 8.26 (1H, d, J=7.7 Hz)

)

質量分析 (APCI) (m/z): 223

【0133】

実施例 1

N-(4-ビベリジル)カルバミン酸O-フェニル (446mg) の 1,2-ジクロロエタン (5 ml) 中の溶液に、1-アセチルビベラジン (1.12g) の 1,2-ジクロロエタン (20 ml) 中の懸濁液を室温で加えた。混合物をしながら 60℃ で 9 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンと水で希釈した。水層を分離し、水酸化ナトリウム溶液で pH 11.5 に調整した。過剰の塩化ナトリウムを水溶液に加えた。混合物をジクロロメタンとメタノール (約 10:1) の混合物で抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 ml, ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=10:1:0.1) で精製した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、1-アセチル-4-(4-ビベリジルアミノカルボニル)ビベラジン (398mg) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.47 (2H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 8.31 (2H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 9.01 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 271

【0134】

実施例 2

1-アセチルビベラジン (0.648g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 中の溶液に、イソシアナ酸 4-フルオロフェニル (0.574g) を室温で加えた。室温で 1 時間後、溶媒を減圧留去し、残留物をジイソプロピルエーテルで粉砕して、1-アセチル-4-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ビベラジン (1.25g) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.07 (2H, t, J=9 Hz), 7.46 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.61 (1H, s)

10

20

30

40

50



質量分析 (APCI) (m/z): 266

【0135】

実施例3

1-第三級アトキシカルボニルビペラジンを出発化合物として用いて、下記の化合物を実施例2と同様にして得た。

【0136】

1-第三級アトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ビペラジン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.45 (2H, d, J=5.9Hz), 8.60 (1H, s)

質量分析 (LD) (m/z): 346.2

【0137】

実施例4

ピリジン-4-カルボン酸 (1.0g) とトリエチルアミン (1.2ml) のトルエン (20ml) 中の溶液に、アジ化ジフェニルホスホリル (1.75ml) を室温に加え、生じた混合物を加熱して、30分間還流し、0℃まで冷却した。混合物に、1-第三級アトキシカルボニルビペラジン (1.51g) を加え、混合物を1時間かけて90℃まで加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を酢酸エチルに入れ、水と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を、ジクロロメタンで0~7%メタノールを溶媒溶媒として用いるシリカゲル (150ml) クロマトグラフィーに付した。ジイソプロピルエーテルとエタノールの混合物で粉砕して、1-第三級アトキシカルボニル-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)ビペラジン (0.68g) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.46 (2H, d, J=1.5, 5Hz), 8.30 (2H, d, J=1.5, 5Hz), 9.00 (1H, s)

質量分析 (LD) (m/z): 307.2

【0138】

実施例5

1-アセチル-4-アミノビペリジン塩酸塩 (0.4g) のジクロロメタン (5ml) 中の懸濁液に、ピリジン (0.54ml) とクロロ酢酸 4-フルオロフェニル (0.29ml) を0℃で順次加えた。混合物を室温まで温度上昇させ、1時間、これを水と酢酸エチルの混合物に入れた。分離した有機層を塩酸 (1N)、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。これをジイソプロピルエーテルで粉砕して、1-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)キシルカルボニルアミノ)ビペリジン (347mg) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.15-1.55 (2H, m), 1.7-1.95 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.65-2.85 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 7.05-7.3 (4H, m), 7.86 (1H, d, J=8Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 281

【0139】

実施例6

1-アセチル-4-アミノビペリジン塩酸塩 (715mg) のジクロロメタン (7ml) 中の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.83ml) と塩化4-フルオロベンザイル (0.83mg) のジクロロメタン (2ml) 中の溶液を室温に加え、6.5時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル50ml、ジクロロメタン:メタノール=50:1~10:1) で精製した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、N-(1-アセチルビペリジン-

10

20

30

40

50

4-イル)-4-フルオロベンズアミド(738mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.40 (2H, m), 1.81 (2H, 重み t, J=12.4Hz), 2.01 (3H, s), 2.68 (1H, b r t, J=11.4Hz), 3.13 (1H, b r t, J=11.6Hz), 3.83 (1H, b r t, J=13.9Hz), 4.01 (1H, m), 4.33 (1H, b r d, J=13.7Hz), 7.29 (2H, t, J=8.9Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.5, 8.8Hz), 8.31 (1H, d, J=7.7Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 265

【0140】

#### 実施例7

1-アセチル-4-アミノピペリジン塩酸塩(536mg)のジクロロメタン(5ml)中の懸濁液に、イソニコチンクロライド塩酸塩(534mg)とジイソプロピルエチルアミン(1.05ml)を室温に加え、8時間後、反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで希釈した。混合物を1N水酸化ナトリウム溶液でpH8.5に調整した。混合物に塩化ナトリウムを加え、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50ml, ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製した。ジイソプロピルエーテル:n-ヘキサンから結晶化後、N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-ニコチンアミド(477mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.4 (2H, m), 1.83 (2H, 重み t, J=11Hz), 2.01 (3H, s), 2.69 (1H, b r t, J=11Hz), 3.14 (1H, b r t, J=12Hz), 3.83 (1H, b r d, J=14.1Hz), 4.03 (1H, m), 4.33 (1H, b r d, J=13.1Hz), 7.75 (2H, dd, J=1.7, 4.4Hz), 8.62 (1H, d, J=7.5Hz), 8.72 (2H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 248

【0141】

#### 実施例8

1-アセチル-4-アミノピペリジン塩酸塩(715mg)のジクロロメタン(7ml)中の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.83ml)と塩化4-フルオロベンゼンスルホン(0.83mg)のジクロロメタン(2ml)中の溶液を室温に加え、6.5時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水、酢酸と炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50ml, ジクロロメタン:メタノール=50:1~20:1)で精製した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド(859mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.21 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.66 (1H, b r t, J=10.8Hz), 3.02 (1H, d t, J=2.9, 12.0Hz), 3.22 (1H, m), 3.64 (1H, b r d, J=14.0Hz), 4.05 (1H, b r d, J=13.2Hz), 7.44 (2H, t, J=8.9Hz), 7.8-8.0 (3H, m)

質量分析 (APCI) (m/z): 301

【0142】

#### 実施例9

N-(4-ピリジル)カルバミン酸O-フェニル(0.81g)のクロロホルム(10ml)中の溶液に、1-アセチル-4-アミノピペリジン塩酸塩(0.68g)とトリエチルアミン(1.06ml)を室温に加え、1日間後、混合物が溶液に変わった。溶

10

20

30

40

50

炭を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100ml、ジクロロメタン：メタノール=10：1～5：1、およびシリカゲル50ml、ジクロロメタン：メタノール：アンモニア水=10：1：0.1）で精製した。所望画分の溶媒を減圧除去した。残留物をメタノール（5ml）とジクロロメタン（5ml）で溶解し、溶液にジオキサン中4N塩化水素（1.5ml）を加えた。溶媒を減圧除去し、メタノールで残留物から溶媒を共蒸留除去した。ジイソプロピルエーテルとn-ヘキサンから結晶化後、N-（1-アセチルピペリジン-4-イル）-N'-（4-ピリジル）ウレア（343mg）を得た。

NMR（DMSO-d<sub>6</sub>、δ）： 1.1-1.6（2H, m）, 1.77（2H, m）, 2.01（3H, s）, 2.94（1H, br t, J=10.4Hz）, 3.22（1H, br t, J=10.1Hz）, 3.76（2H, m）, 4.05（1H, d, J=13.6Hz）, 7.60（1H, d, J=7.8Hz）, 7.83（2H, d, J=6.8Hz）, 8.52（2H, d, J=7.1Hz）, 11.21（1H, s）, 14.66（1H, br s）

質量分析（APCI）（m/z）： 268

【0143】

実施例10

1-アセチル-4-アミノピペリジン塩酸塩（536mg）のジクロロメタン（5ml）中の懸濁液に、イソシアン酸4-フルオロフェニル（375μl）とジイソプロピルエーテル（575μl）を室温に加えた。3時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルとn-ヘキサンから結晶化後、N-（1-アセチルピペリジン-4-イル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア（448mg）を得た。

NMR（DMSO-d<sub>6</sub>、δ）： 1.1-1.5（2H, m）, 1.80（2H, 重み t, J=10.8Hz）, 2.00（3H, s）, 2.77（1H, br d, J=10.8Hz）, 3.14（1H, br d, J=11.1Hz）, 3.5-3.9（2H, m）, 4.16（1H, br d, J=13.2Hz）, 6.15（1H, d, J=7.6Hz）, 7.05（2H, t, J=8.9Hz）, 7.40（2H, dd, J=5.0, 9.2Hz）, 8.37（1H, s）

質量分析（APCI）（m/z）： 280

【0144】

実施例11

4-（4-フルオロベンゾイルアミノ）ピペリジン（0.25g）のジクロロメタン（5ml）中の溶液に、ピリジン（0.14ml）とクロロ酢酸メチル（87μl）を0℃で順次加えた。混合物を室温まで温度上昇させ、1時間した。混合物にN,N-ジメチルアミノピリジン（0.13g）を加え、さらに1時間した。反応混合物を水と酢酸エテルの混合物に入れた。分離した有機層を塩酸（1N）、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉砕して、4-（4-フルオロベンゾイルアミノ）-1-メトキシカルボニルピペリジン（0.265g）を得た。

NMR（DMSO-d<sub>6</sub>、δ）： 1.3-1.6（2H, m）, 1.75-1.9（2H, m）, 2.8-3.05（2H, m）, 3.60（3H, s）, 3.85-4.1（2H, m）, 7.29（2H, t, J=9Hz）, 7.90（2H, dd, J=6.9Hz）, 8.30（1H, d, J=8Hz）

質量分析（APCI）（m/z）： 281

【0145】

## 実施例 12

4-(4-フルオロベンザイルアミノ)ピペリジン(0.25g)のピリジン(5ml)中の溶液に、塩化4-トリフルオロベンゼンスルホン(0.219g)と触媒量のN-メチルアミノピリジンを0℃で順次加えた。混合物を室温まで温度上昇させ、1時間し、これを水とジクロロメタンの混合物に入れた。分離した有機層を塩酸(1N)、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉砕して、4-(4-フルオロベンザイルアミノ)-1-(4-フルオロフェニルスルホン)ピペリジン(0.38g)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 7.28 (2H, t, J=9Hz), 7.50 (2H, t, J=9Hz), 7.75-7.95 (4H, m), 8.31 (1H, d, J=8Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 381

【0146】

## 実施例 13

4-(4-フルオロベンザイルアミノ)ピペリジン(0.15g)のジクロロメタン(5ml)中の溶液に、ピリジン(82μl)と塩化4-トリフルオロメチキシルベンザイル(106μl)を0℃で順次加えた。混合物を室温まで温度上昇させ、4時間し、これを水とジクロロメタンの混合物に入れた。分離した有機層を塩酸(1N)、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、4-(4-フルオロベンザイルアミノ)-1-(4-トリフルオロメチキシルベンザイル)ピペリジン(205mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 2.7-3.4 (2H, m), 3.4-3.8 (1H, m), 3.9-4.2 (1H, m), 4.2-4.6 (1H, m), 7.30 (2H, t, J=9Hz), 7.35-7.6 (4H, m), 7.91 (2H, dd, J=6, 9Hz), 8.35 (1H, d, J=8Hz)

質量分析 (LD) (m/z): 433.2

【0147】

## 実施例 14

4-(4-フルオロベンザイルアミノ)ピペリジン(0.15g)のジクロロメタン(5ml)中の溶液に、ピリジン(0.14ml)と塩化メタンスルホン(96μl)を0℃で順次加えた。混合物を室温まで温度上昇させ、1時間し、混合物にN-メチルアミノピリジン(0.13g)を加え、さらに1時間し、反応混合物を水とジクロロメタンの混合物に入れた。分離した有機層を塩酸(1N)、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉砕して、4-(4-フルオロベンザイルアミノ)-1-メチルスルホンピペリジン(0.30g)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-2.05 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.5-3.65 (2H, m), 3.8-4.05 (1H, m), 7.30 (2H, t, J=9Hz), 7.91 (2H, dd, J=6, 9Hz), 8.36 (1H, d, J=8Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 301

【0148】

## 実施例 15

N-(ピペリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(0.3g)の 50

テトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、ピリジン (0.28 ml)、クロロ酢酸メチル (98 μl) と酸量量の N, N-ジメチルアミノピリジン を 0℃ で順次加えた。混合物を室温まで温度上昇させ、2 時間 した。反応混合物を水と酢酸エチルの混合物に入れた。分離した有機層を塩酸 (1 N)、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉砕して、N-(1-メトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (0.312 g) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.8-3.1 (2H, m), 3.5-3.75 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.75-3.95 (2H, m), 6.15 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.05 (2H, t, J=9 Hz), 7.37 (2H, dd, J=5.9 Hz), 8.37 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 296

【0149】

#### 実施例 16

N-(ピペリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (0.3 g) のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、N, N-ジメチルアミノピリジン (0.23 g) と塩化 4-フルオロベンゼンスルホン (0.25 g) を 0℃ で順次加えた。混合物を室温まで温度上昇させ、1 時間 した。反応混合物を水とジクロロメタンの混合物に入れた。分離した有機層を塩酸 (1 N)、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、これをジイソプロピルエーテルで粉砕して、N-(1-(4-フルオロフェニルスルホン)ピペリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (0.468 g) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.45-2.7 (2H, m), 3.35-3.6 (3H, m), 6.14 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.03 (2H, t, J=9 Hz), 7.34 (2H, dd, J=5.9 Hz), 7.50 (2H, t, J=9 Hz), 7.75-7.95 (2H, m), 8.31 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 398

【0150】

#### 実施例 17

N-(ピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド (0.5 g) のジクロロメタン (5 ml) 中の懸濁液に、ピリジン (218 μl)、ジクロロメタン (5 ml) と塩化ベンゾイル (290 μl) を室温に加えた。3.5 時間 後、混合物に水 (5 ml) を注いだ。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、トルエン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) で精製した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、N-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド (515 mg) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.50 (2H, br s), 1.85 (2H, br s), 2.8-3.3 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.1 (1H, m), 4.35 (1H, m), 7.29 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.92 (2H, d, J=5.6, 8.9 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.9 Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 327

【0151】

#### 実施例 18

N-(ピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド (556 mg) のジクロロメタン (5 ml) 中の懸濁液に、塩化ピバロイル (0.37 ml)、ピリジン (0.24 ml) と N, N-ジメチルアミノピリジン (25 mg) を室温に加えた。1 日間 後、混

10

20

30

40

50

化合物をジクロロメタンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルで粉砕後、N-(1-ヒバロイルヒペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド(305mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.20 (9H, s), 1.41 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.91 (2H, br t, J=1.9 Hz), 4.07 (1H, m), 4.27 (2H, br d, J=1.3 Hz), 7.29 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8 Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 329

【0152】

#### 実施例 19

N-(ヒペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド(556mg)のジクロロメタン(6ml)中の懸濁液に、ジクロロアセトンカルボン酸(0.20ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(338mg)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド塩酸塩(480mg)を室温に加え、21時間後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルから結晶化後、N-(1-ジクロロプロピルカルボニルヒペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド(627mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.6-0.8 (4H, m), 1.2-1.6 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.30 (2H, m), 7.29 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.7 Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 313

【0153】

#### 実施例 20

1-第三級アトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ヒペラジン(0.30g)を塩化水素の酢酸エチル中溶液(4N, 2ml)に溶解し、溶液を室温で1時間静置した。溶媒を減圧除去して、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ヒペラジンを白色粉末として得て、これをジクロロメタン(3ml)に入れ、その混合物に、ピリジン(0.25ml)、塩化4-トリフルオロメトキシベンゾイル(0.146ml)と総炭素量のN,N-ジメチルアミノピリジンを順次加えた。室温で12時間後、混合物を塩酸(0.5N)、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残留物を、ジクロロメタン中0%~3%メタノールを溶媒溶媒として用いるシリカゲル(50ml)クロマトグラフィーに付して、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ヒペラジン(0.19g)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.2-3.8 (8H, m), 7.08 (2H, t, J=9 Hz), 7.35-7.5 (4H, m), 7.5-7.65 (2H, m)

質量分析 (LD) (m/z): 434.1

【0154】

#### 実施例 21

クロロ酢酸メチルをカルボキシ基における反応性誘導体として用いて、下記の化合物を実施例20と同様にして得た。

【0155】

1-メトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ヒペラジン

10

20

30

40

50

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.3-3.5 (8H, m), 3.62 (3H, s), 7.07 (2H, t,  $J=9$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=5$ , 9 Hz), 8.62 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 282

【0158】

#### 実施例 22

N-アセチルベリジン-4-カルボン酸 (514 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアzol (405 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (575 mg) と 4-フルオロアニリン (284.2 ml) のジクロロメタン (5 ml) 中の混合物を室温で 18 時間 した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 ml、ジクロロメタン:メタノール=15:1) で精製した。ジイソプロピルエーテルで粉砕後、1-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)カルバモイルベリジン (532 mg) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.5 (2H, m), 3.05 (1H, br t,  $J=10$ , 6 Hz), 3.87 (1H, br d,  $J=14$ , 1 Hz), 4.40 (1H, br d,  $J=13$ , 1 Hz), 7.12 (2H, t,  $J=8$ , 9 Hz), 7.61 (2H, dd,  $J=5$ , 1, 9, 1 Hz), 9.96 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 265

【0157】

#### 実施例 23

塩化1-アセチルベリジン-4-スルホニル (0.91 g) のクロロホルム (10 ml) 中の溶液に、4-フルオロアニリン (0.38 ml) とトリエチルアミン (0.58 ml) を室温で加えた。6 時間 後、溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 ml、ジクロロメタン:メタノール=19:1) で精製した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、1-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)スルファモイルベリジン (716 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.97 (3H, s), 3.09 (4H, m), 3.37 (4H, m), 7.20 (4H, m), 10.00 (1H, s)

質量分析 (APCI) (m/z): 302

【0158】

#### 実施例 24

(1-アセチルベリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル (0.97 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に、60%水素化ナトリウム (0.18 g) を室温で加えた。40 分間 後、反応混合物に臭化4-フルオロベンジル (0.6 ml) を加えた。さらに 4 時間 後、反応混合物を酢酸エチル (50 ml) と水 (10 ml) の混合物に注いだ。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 ml、トルエン:酢酸エチル=1:1~1:2) で精製した。ジイソプロピルエーテルと n-ヘキサンから結晶化後、N-(4-フルオロベンジル)-N-(1-アセチルベリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル (922 mg) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.35 (9H, br s), 1.3-1.8 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.3-2.6 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.80 (1H, br d,  $J=15$ , 2 Hz), 4.0 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.2-4.6 (1H, m), 7.0-7.4 (4H, m)

質量分析 (APCI) (m/z): 295

10

20

30

40

50

【0159】

実施例 25

N-(4-フルオロベンジル)-N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸O-第三級ブチル(0.5g)のジクロロメタン(5ml)中の溶液に、ジオキサン中4N塩化水素(5ml)を加えた。反応混合物をジイソプロピルエーテルで希釈し、沈殿物を取り、減圧乾燥後、1-アセチル-4-(4-フルオロベンジル)アミノピペリジン塩酸塩(409mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$  + D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 1.54 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.7 (1H, m), 3.04 (1H, br t, J=12.1Hz), 3.29 (1H, m), 3.9 (1H, m), 4.17 (2H, s), 4.44 (1H, br d, J=13.6Hz), 7.27 (2H, t, J=8.9Hz), 7.66 (2H, br t, J=6.8Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 251

【0160】

実施例 26

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド(529mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の溶液に、水酸化ナトリウム(0.1g)を加えた。45分間後、溶液にヨウ化メチル(623ml)を加えた。45分間後、混合物を酢酸エチル(100ml)と水(50ml)で希釈した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。ジイソプロピルエーテルで粉砕後、N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-メチル-4-フルオロベンズアミド(248mg)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.65 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.8 (1H, m), 4.4 (1H, m), 2.0-4.6 (3H, br m), 7.26 (2H, t, J=8.9Hz), 7.46 (2H, dd, J=5.6, 8.7Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 301

【0161】

実施例 27

1-アセチルピペリジン(0.627g)、2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン(0.844g)と炭酸水素カリウム(0.735g)のアセトニトリル(12ml)中の懸濁液を室温で3日間した。固形物を去後、液から溶媒を減圧留去し、残留物を得て、これを、ジクロロメタン中0%~5%メタノールを溶媒溶媒として用いたシリカゲル(100ml)クロマトグラフィーに付した。遊離形態の目的化合物を酢酸エチル(2ml)に入れ、溶液に塩化水素の酢酸エチル中溶液(2ml)を加えた。生じた沈殿物を取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、真空乾燥して、1-アセチル-4-(4-フルオロフェニルカルボニルメチル)ピペリジン塩酸塩(1.47g)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.06 (3H, s), 2.95-3.8 (6H, m), 3.9-4.15 (1H, m), 4.2-4.45 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.48 (2H, t, J=9Hz), 8.09 (2H, dd, J=5.9Hz)

質量分析 (APCI) (m/z): 265



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 P 7/12  
 A 6 1 P 13/00  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/22  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/34  
 A 6 1 P 43/00  
 C 0 7 D 211/96  
 C 0 7 D 213/75  
 C 0 7 D 295/20  
 C 0 7 D 401/12

F I

A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 P 7/12  
 A 6 1 P 13/00  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/22  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/34  
 A 6 1 P 43/00  
 C 0 7 D 211/96  
 C 0 7 D 213/75  
 C 0 7 D 295/20  
 C 0 7 D 401/12

ターマコード (参考)

1 1 1

A

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA03 AA04 BC21 BC50 GA07 GA08 MA02 MA05 NA14  
 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA81 ZA89 ZA94 ZC02  
 ZC52

【要約の続き】

は $-CH_2-$ など、 $R^3$ および $R^4$ は結合して低級アルキレン基などを形成、をそれぞれ意味する]で表される新規アミド化合物および医薬として許容されるそれらの塩、それらの新規製造方法およびそれらを含有する医薬組成物。  
 【選択図】 なし